



Novo enfoque sobre a fisiopatologia das glândulas salivares.

New focus on physiopathology on the salivary glands.

Gildo Matheus

Professor Titular em Patologia - UNESP e Professor na FAI

Maria Tereza Giroto Matheus

Professora Titular de Histologia e Embriologia - UNESP e Professor na FAI.

Resumo

A partir da constatação de que as glândulas salivares ainda são encaradas como meras produtoras de saliva, cujas funções básicas seriam lubrificar a cavidade bucal e iniciar a digestão, os autores enfocam, em ordem cronológica crescente, as diversas pesquisas que culminaram com a "teoria endócrina" das glândulas salivares e, conseqüentemente, com sua inclusão no mecanismo endócrino do organismo. Com base em exaustiva revisão da literatura e em diversas pesquisas anteriormente desenvolvidas pelos autores, fica demonstrada a relação das glândulas salivares com as demais glândulas endócrinas assim como sua capacidade de síntese hormonal (Parotin) e/ou fatores de crescimento nervoso (NGF) e crescimento epidérmico (EGF). Tais fatos colocam as glândulas salivares sob novo enfoque já que podem interagir com fenômenos biológicos os mais diversos e extratos dessas glândulas, Parotin e fatores de crescimento por elas sintetizados, vêm sendo utilizados em pesquisas básicas e clínicas, relacionadas com AIDS, diabete mellitus, hepatite C, síndrome de Kashin-Back, bulimia e neoplasias malignas, entre outras.

Palavras-chave

glândulas salivares – hormônio salivar – Parotin – fator de crescimento epidérmico (EGF) – fator de crescimento nervoso (NGF).

Abstract

Starting from the verification that the glands salivate are faced still as mere producing of saliva, whose basic functions would be to lubricate the oral cavity and to begin the digestion, the authors focus, in growing chronological order, the several researches that you/they culminated with the "endocrine theory" of the glands you salivate and, consequently, with his/her inclusion in the endocrine mechanism of the organism. Baseaded in exhausting revision of the literature and in works previously developed by the authors the relationship of the salivary glands is demonstrated with the other endocrine glands as well as his/her capacity of hormonal synthesis (Parotin) and/or factors of nervous growth (NGF) and growth epidérmico (EGF). Such facts put the salivary glands under new focus since they can interact with biological phenomena the most several and extracts of those glands, Parotin and growth factors for them synthesized, they have been used in basic and clinical researches, related with AIDS, diabetes mellitus, hepatitis C, syndrome of Kashin-Back, bulimia and malign neoplasm, among others.

Key-words

salivary glands – salivary hormones - Parotin – EGF – NGF.

Introdução

Do ponto de vista filogenético as glândulas saliva-



res estão ausentes nos peixes e cetáceos, já aparecendo nos anfíbios, répteis e vertebrados superiores. Estas glândulas são muito desenvolvidas nos mamíferos, especialmente a parótida, cuja atividade secretora é superior às demais glândulas sendo que as glândulas salivares principais são pares e estão representadas pelas parótidas, submandibulares e sublinguais.

No homem, as glândulas salivares principais produzem, aproximadamente, de 700 a 1000 mililitros de saliva por dia enquanto que nos ruminantes, a produção diária de saliva pode alcançar de 50 a 70 litros.

A saliva desempenha as funções de lubrificação e limpeza da cavidade bucal; atividade antibacteriana; participa do fenômeno da gustação; do início da digestão de carboidratos e lipídios (amilase e lipase); da formação do bolo alimentar e de sua deglutição; participa do processo de coagulação e de cicatrização de feridas devido à presença, na saliva, de fatores de coagulação e fator de crescimento epidermal (GARTNER & HIATT, 1999; YARAT et al., 2004) e fator de crescimento nervoso (HUMPEL; LINDQVIST E OLSON, 1993). A saliva produzida pelas células acinares, a chamada saliva primária, é modificada pelas células dos ductos estriados que retiram íons sódio e cloro substituindo-os por íons potássio e bicarbonato. Esta secreção modificada recebe a denominação de saliva secundária.

A função germicida protetora da saliva é devida a produção de imunoglobulina IgA nas células acinares e ductais, da lactoferrina que se liga ao ferro, um elemento essencial para o metabolismo bacteriano e da lisozima que produz a lise da membrana das bactérias, permitindo a entrada de íons tiocianato, um potente agente bactericida.

Contudo, a evolução da ciência vem demonstrando exaustivamente, especialmente a escola japonesa e a escola americana, que o papel das glândulas salivares vai muito além da simples função

de produzir saliva. Constitui-se, na atualidade, num excelente e promissor campo de pesquisas seja pela produção de fatores biológicos diversos como querem os americanos; seja pela produção de uma substância protéica, biologicamente ativa, denominada Parotin e considerada como um hormônio salivar como querem os japoneses.

Função endócrina das glândulas salivares

Os primeiros estudos que levaram à hipótese de que as glândulas salivares fazem parte do sistema endócrino ou que são estimuladas pelas glândulas de secreção interna foram realizados por Harkin (1986), o qual observou que a dor provocada pela tumefação bilateral das parótidas de uma paciente diminuía todas as vezes que esta se encontrava em período de gestação. No mesmo ano, o referido autor menciona a provável existência de uma relação entre a parotidite e os órgãos sexuais masculinos, sugerindo que a orquite, não raro, constitui-se em complicação da parotidite epidêmica.

Neste mesmo ano, Paget (1886) comenta os trabalhos de Godree (1881) no qual, este autor, faz referências ao aparecimento de parotidite, em mulheres submetidas à histerectomia; relata também, o fato de que as glândulas salivares das camelas estão aumentadas de volume durante a época de procriação.

Posteriormente, Farroni (1911) relata a existência, na parótida de bovinos, de um fator que além de ter ação hipoglicemiante em coelhos, previne a glicosúria induzida por diversas drogas; igualmente Utimura (1927) e Seelig (1928) sugeriram a ação hipoglicemiante das glândulas parótidas em cães.

No entanto, muito embora já tivessem surgido na literatura alguns trabalhos mencionando uma possível função endócrina das glândulas salivares, somente após a formulação de uma "teoria endócrina das glândulas salivares", por Ogata (1934) é que os estudos destas glândulas, como



órgão de secreção interna, liveram grande impulso.

Ao explicar a sua teoria endócrina Ogata et al. (1934), sugerem que as glândulas salivares não seriam constituídas especificamente de um tecido endócrino altamente especializado à semelhança de outros órgãos de secreção interna, mas que sua função seria realizada pela reabsorção de saliva nos ductos estriados do sistema eferente da glândula, fato confirmado por Melvin (1999). Assim, os ductos estriados funcionariam como um reservatório onde a saliva seria temporariamente retida antes de ser excretada para a cavidade bucal e graças ao fato da camada epitelial dos túbulos estriados não estar fixada na membrana basal, mas sim, disposta livremente, circundada pelo espaço linfático, esta camada epitelial poderia manter-se internamente em contacto com a saliva e externamente em contacto com a linfa. É também fato conhecido que o citoplasma das células epiteliais dos ductos estriados é provido de um sistema de grânulos relacionados com a secreção e de um sistema canalicular, que possui função de reabsorção. Este sistema passa por marcadas alterações durante o processo de secreção, tendo a capacidade de reabsorção dos ductos estriados ficado, indubitavelmente, demonstrada por Yuasa (1940), que injetando no ducto eferente da glândula salivar de cães, uma solução de albumina e corante, verificou através da titulação de antígeno, que dez minutos após, a referida solução já podia ser encontrada na corrente circulatória. Acredita-se que a saliva reabsorvida pelas células epiteliais que revestem os ductos estriados é primeiramente atraída para os espaços linfáticos que circundam tais ductos sendo, subsequentemente, impelida para a corrente circulatória.

Segundo Ishii (1943) o princípio ativo contido na saliva seria inteiramente inativado no trato digestivo; contudo, após sua reabsorção ao nível de ductos estriados, quando presente no sangue, esse princípio ativo exerceria a sua verdadeira função hormonal, sendo indispensável para o desenvolvimento do sistema esquelético particularmente

para o tecido cartilaginoso, ósseo e dental.

A Ogata et al. (1944) coube o mérito de isolar e a Ito e Mizutani (1952) o de cristalizar, a partir da parótida de bovinos, uma substância de natureza protéica, biologicamente ativa, denominada Parotin e considerada como um hormônio. O Parotin é uma proteína constituída por uma cadeia de 17 aminoácidos: glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, tirosina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, cistina, metionina, serina, trionina, triptofano e prolina. Entra ainda, na composição do Parotin: 50,84% de carbono; 7,31% de hidrogênio; 14,53% de nitrogênio; 0,06% de fósforo e 0,77% de enxofre. Sua constante de sedimentação é $3,81 \times 10^{-11}$ (cn./ccc.); sua constante de fusão $2,84 \times 10^7$ cm²/sec.; sua viscosidade específica 0,428; seu peso molecular 132.000 sendo seu ponto isoelétrico de pH 5,7 e, segundo Takizawa (1954), Ogata (1955) e Ito (1960) seria sintetizado, principalmente, pelas parótidas coadjuvadas pelas submandibulares, sendo que as sublinguais não participariam desta função.

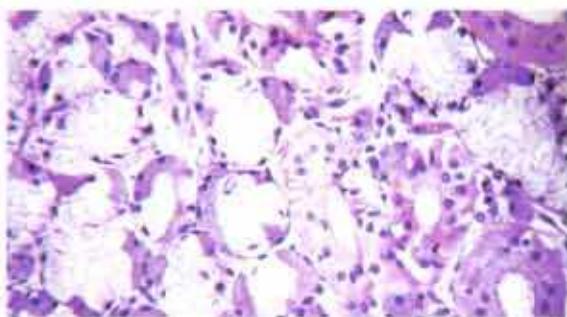


Fig. 1. Glândula parótida de bovino, da qual foi isolado e cristalizado o Parotin. Observar ácinos e ductos. H.E. 400X

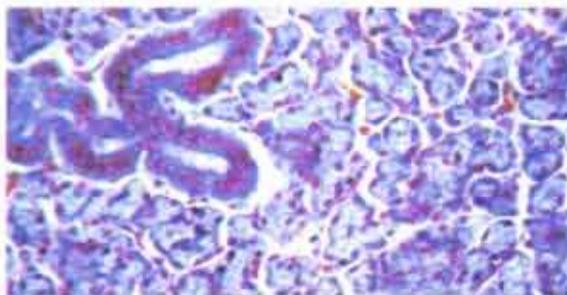


Fig. 2. Glândula parótida humana. Observar ácinos e ductos. Tricrômico de Masson, 100X.



Em 1980, Tieche, Leonora e Steinman isolaram, purificaram e seqüenciaram parcialmente um hormônio a partir da parótida de suínos enquanto Zhang et al. (2005), recorrendo aos métodos da hibridização e imunohistoquímicos demonstraram que o hormônio parotídeo localiza-se nas células acinares dessas glândulas. Estes autores demonstraram a existência de trinta diferentes aminoácidos que compõem o hormônio parotídeo isolado de suínos.

Após o isolamento do Parotín a partir da parótida de bovinos avolumaram-se, sobremaneira, os trabalhos que procuram relacionar as glândulas salivares com o mecanismo endócrino geral.

Assim, no que diz respeito à relação entre glândulas salivares e adrenais, Bixler et al. (1955; 1956) observaram que a salivariadenectomia, em ratos, produz hipertrofia do córtex das supra-renais, acompanhada do aumento da atividade adrenocortical, particularmente, da zona fasciculada.

Por sua vez, Takizawa (1954) e Ogata (1955) constataram, em ratos, que a extirpação das parótidas e submandibulares ocasionava, na hipófise, um aumento evidente do número de células eosinofílicas, ricas em granulações. Ainda Baker e Abrams (1954) demonstraram que a hipofisectomia promove diminuição no peso das glândulas salivares enquanto que Urban e Suddick (1964) observaram que a salivariadenectomia produz decréscimo acentuado no tamanho das células gonadotróficas da hipófise. Igualmente Lucas, Peakman e Smith (1970) notaram atrofia das parótidas e submandibulares em ratos hipofisectomizados; observaram ainda, a reversão do quadro de atrofia pelo tratamento combinado de somatotrofina, cortisona e tiroxina.

No que se refere à interrelação glândulas salivares e pâncreas, Hiki et al. (1930) e Ogata (1934) sugeriram uma provável relação entre a secreção interna das glândulas salivares e o metabolismo

dos carboidratos tendo observado, em animais sialoadenectomizados, forte tendência à hipoglicemia com aumento da tolerância à glicose. Opostamente, nos casos de hiperfunção das glândulas salivares, verificaram hiperglicemia e diminuição da tolerância à glicose.

Ainda, Dobreff (1936) e Ferreti (1936) afirmam que a hipertrofia das parótidas, tão frequentemente observada em pacientes diabéticos, poderia ser um mecanismo compensatório, isto é, as parótidas assumiriam funções semelhantes as do pâncreas na elaboração da insulina. Birnkrant (1941) e Birnkrant e Shapiro (1942), ao estudarem a influência do extrato de parótida sobre a estrutura pancreática bem como sobre a glicemia, observaram que a administração repetida desta substância ocasionava hiperglicemia acompanhada de alterações degenerativas das ilhotas de Langerhans, tendo concluído que as parótidas podem elaborar uma substância com ação antagonista à da insulina.

Posteriormente, Takizawa (1954) e Ogata (1955) observaram que a extirpação das parótidas e submandibulares leva à hiperplasia das células beta do pâncreas; Halmos e Samogyi (1962) admitem a existência de um sinergismo entre pâncreas e glândulas salivares, evidenciando a existência de hipertrofia compensadora das parótidas quando da hipofunção das ilhotas de Langerhans e Godlowski (1968), ao estudar a função das glândulas salivares na homeostase da insulina, em cães, verificou que a administração endovenosa de extrato de glândulas submandibulares causou inibição da ação insulínica.

Favorecendo a corrente de autores que preconizam a existência de interrelação entre metabolismo dos carboidratos e glândulas salivares, Davidson, Leibel e Berris (1969) reconhecem que a hiperplasia e a hipertrofia das parótidas precedem, em muitos casos, o diabete mellitus; sugerindo, inclusive, que o teste de tolerância à glicose deva ser realizado rotineiramente em pacientes



portadores de aumento volumétrico assintomático das glândulas parótidas. Pesquisas recentes demonstram existirem receptores de membrana para insulina nas glândulas salivares de ratos (ROCHA et al., 2000); de que pacientes geriátricos portadores de diabetes mal controlada apresentam disfunção das glândulas salivares (HOCKERS; LAMY, 1999) e de que portadores de diabetes tipo I podem, frequentemente, apresentar alterações degenerativas das parótidas e submandibulares (TÜZÜN; HATEMI e MEMISOGLES, 2000; LIN et al., 2002).

Quanto à interrelação glândulas salivares-tireóide, as evidências tornam-se praticamente irrefutáveis, sendo interessante ressaltar que do ponto de vista filogenético, a glândula tireóide, nos protocordados, deriva de uma glândula salivar primitiva que tem capacidade de concentrar iodo (GORBMAN, 1958), enquanto que nos animais superiores, já se constitui numa glândula interna que guarda semelhança com as glândulas salivares, principalmente quanto à capacidade que estas possuem de também metabolizarem iodo (MYANT, 1960).

Esta interrelação glândulas salivares e tireóide, em ratos, tem sido amplamente demonstrada. Assim, Hammett (1923) verificou que o crescimento das submandibulares mostrava-se nitidamente retardado na deficiência tireoideana. Grad e Leblond (1949) notaram que a tireoidectomia ocasiona atrofia e diminuição do peso das glândulas salivares e Raynaud (1950) constatou que a administração de tiroxina acarreta o aumento do tamanho das glândulas salivares. Wen et al. (2000) referem que a ativação da tiroxina-quinase atua na regulação da proliferação e maturação das células das glândulas salivares. Shafer e Muhler (1956) observaram que a extirpação das glândulas salivares leva a modificações funcionais da tireóide, que mostra intensas alterações morfológicas, admitindo inclusive, a possibilidade de que modificações estruturais da glândula tireóide possam também refletir-se em alterações na secreção salivar.

No que concerne à remoção de glândulas salivares e seus reflexos sobre a tireóide, Takizawa (1954) e Ogata (1955) notaram que a remoção das parótidas e submandibulares, leva ao aumento do número de células foliculares, acompanhado de modificações na coloração dos colóides, bem como do aumento do diâmetro dos folículos tireoideanos; o que foi interpretado por Ogata (1955) como sendo um quadro de hiperfunção tireoideana. Ainda segundo Takizawa (1954) tais alterações, embora menos intensas, foram confirmadas mesmo quando se procedia apenas à extirpação das parótidas.

A resultados semelhantes chegaram Moraes e Matheus (1980a) que ao estudarem o processo de reparo de feridas cutâneas de ratos tratados com 6-propil-2-tiouracil e de ratos parotidectomizados verificaram, ao nível de tireóide, que enquanto a referida droga leva a um quadro histológico de hipotireoidismo, a parotidectomia ocasiona um quadro histológico compatível com hipertireoidismo, o qual é caracterizado pelo aumento do número e do tamanho dos folículos tireoideanos. Ainda Moraes e Matheus (1980b) observaram que quando a parotidectomia é realizada previamente à administração de 6-propil-2-tiouracil, o quadro histológico da tireóide aproxima-se daquele observado nos animais controle, sugerindo que a parotidectomia previne a instalação completa do hipotireoidismo experimental, na metodologia empregada.

Ainda, para Fawcett e Kirkwood (1954) as glândulas salivares teriam, entre outras, a função de promover a desiodação da tiroxina, sendo o iodo novamente reaproveitado via salivar e gastrointestinal. Para Wase e Feng (1956) as glândulas salivares exercem importante papel na regulação da atividade tireoideana, provavelmente, controlando a produção e/ou a utilização do hormônio tireotrófico enquanto que Shafer e Muhler (1960) admitem que tais glândulas teriam a função de controlar o nível sanguíneo de tiroxina.

Igualmente a interrelação glândulas salivares e



glândulas sexuais tem sido demonstrada ficando comprovado que as glândulas salivares são profundamente influenciadas por hormônios androgênicos (GRAD & LEBLOND, 1949).

Assim é que Lacassagne e Chamarro (1940) observaram que camundongos castrados apresentam atrofia das glândulas submandibulares, atrofia esta que se acentua com a hipofisectomia e que sofre involução após a administração de andrógenos. Istrate (1955) constatou que o pleno desenvolvimento da glândula submandibular depende dos hormônios sexuais. Ainda segundo Bixler, Muhler e Shafer (1955), a remoção das glândulas salivares resulta em nítida diminuição do peso dos testículos. Para Burger (1958), embora a remoção unilateral das parótidas não determine alterações testiculares, a extirpação completa destas glândulas acarreta total inibição da espermatogênese.

De acordo com Burgen e Seeman (1957), em ratos, as parótidas possuem duas porções distintas, uma "lenticular" e outra "serosa", sendo que nas fêmeas, a porção "lenticular" apresenta aspecto acinar. Parmon et al (1957) observaram que a castração faz desaparecer os caracteres masculinos em sua porção "lenticular"; contudo, a administração de propionato de testosterona, aos animais castrados, devolve às parótidas os caracteres masculinos enquanto que nas fêmeas, a castração confere características masculinas à porção "lenticular" da parótida, o que sugere que o hormônio testicular interfere na diferenciação estrutural da parótida.

Por outro lado, a presença de um eixo submandibular-gonadal tem sido sugerida, e encontra apoio principalmente no fato de que a gonadectomia influencia as glândulas submandibulares (RAYNAUD, 1950; 1960) e estas tem influência sobre as gônadas (NARASIMHAN & GANHA, 1968; LEONORA; TIECHE e CELESTIN, 1987; LEONORA; TIECHE e STEIMAN, 1993).

Especificamente no que diz respeito a interrelação glândulas salivares e aparelho reprodutor feminino são vários os trabalhos encontrados na literatura. Assim é que Higashijo (1940) observou hipertrofia uterina após a remoção das glândulas submandibulares e amaria dos ductos parotídeos, em ratas jovens enquanto que Unna (1940); Gin e Volker (1941) verificaram que a remoção das glândulas salivares de ratas provoca distúrbios relacionados ao complexo vitamínico B e aos hormônios sexuais. É sabido ainda, que o fator de crescimento nervoso (NGF) provoca aumento do volume das glândulas salivares de camundongas ovariectomizadas injetadas com progesterona ou com uma associação de progesterona e estrógeno (BJORLING et al. 2002).

A extirpação das glândulas salivares de ratas, em período de crescimento, produz atraso no desenvolvimento dos órgãos reprodutores femininos, caracterizado pela atrofia de seus folículos ovarianos e da retenção do hormônio folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) na hipófise (BIXLER; MULHER; SHAFER, 1957). Receptores para estrógeno (LEIMOLA-VIRTANEN et al., 2000) e progesterona foram identificados em glândulas salivares normais bem como em neoplasias que se originam destas glândulas (OZONO et al., 1992), sugerindo a influência desses hormônios na gênese dessas lesões e a possível resposta destas, a uma terapia hormonal (COLOMBO et al., 2003).

Trabalho sobre o efeito da sialodectomia na reprodução, realizado por Afonsky (1958) demonstra que a extirpação das glândulas salivares principais ocasionou marcada diminuição na capacidade de fecundação. Suddick (1960) verificou que as glândulas salivares de ratos, contêm uma substância que interfere na atividade normal dos órgãos sexuais, na reprodução e Lourides et al (1970) ao estudar o efeito da sialodectomia sobre o útero e ovário de ratas, constataram que o útero destes animais se mostrou atrófico enquanto que os ovários se apresentaram



imprevisivelmente menores e com atraso de maturação.

Também Matheus, Martinelli e Melhado (1976) ao estudarem morfológica e histoquimicamente a membrana pelúcida do óvulo de ratas parotidectomizadas, entre outras modificações, observaram que ocorria aumento de ácido hialurônico e ácido siálico a esse nível, aventando a hipótese de que tais achados poderiam explicar a razão pela qual, ratas submetidas à extirpação bilateral das glândulas salivares mostram esterilidade progressiva.

Ainda, Arcieri, Matheus e Matheus (2005) verificaram que a extirpação das glândulas principais em ratas, não só determina alterações na sua procriação que se apresenta diminuída em alguns animais e nula em outros, como também demonstraram que as maiores alterações ocorreram no grupo parotidectomizado que apresentou mais baixa capacidade de reprodução do que os animais do grupo sialoadenectomizado e submandibulectomizado.

Vários são também os trabalhos que, mesmo de forma indireta, evidenciam que a remoção das glândulas salivares principais gera diversas transformações e que nestes casos, as respostas biológicas frente a determinados experimentos, fogem aos padrões de normalidade. Assim, ao estudar histológica e histoquimicamente o tecido de granulação cicatricial de ratos submetidos à extirpação das parótidas e submandibulares Rulli (1969) constatou que comparativamente, a reparação cicatricial ocorria mais rapidamente nos animais experimentais do que nos controles correspondentes. Ao analisar histoquimicamente, as glândulas salivares de ratos tratados com glicocorticóides Melhado (1972) observou que nas glândulas salivares tais animais ocorria aumento de glicogênio, de ácido ribonucleico, de grupamentos amina, de grupamentos sulfidril, bem como aumento de ácido siálico.

O estudo da distribuição de glicogênio nos

ameloblastos, odontoblastos e epitélio bucal de filhotes de ratas salivariadenoprivas foi realizado por Arcieri (1973) que relatou diminuição da quantidade de glicogênio nas estruturas consideradas.

O tecido de granulação de ratos salivariadenoprivos submetidos a transplantes homólogos de pele foi estudado morfológicamente por Menezes (1973), tendo sido constatado que, nestes animais, tal tecido embora mais exuberante do que aquele observado nos controles correspondentes, exibiu menor grau de maturação.

Ao estudar morfológica e histoquimicamente o processo de reparo de fratura óssea em ratos parotidectomizados, Matheus (1973) verificou a ocorrência de antecipação na gênese e maturação tanto do tecido de granulação quanto do tecido ósseo neoformado; verificou ainda, que do ponto de vista histoquímico, houve nestes tecidos, aumento de glicogênio e de glicoproteínas bem como de ácido hialurônico e glicosaminoglicanas carboxiladas e sulfatadas.

Posteriormente, Matheus (1982) ao estudar morfológica e morfometricamente a evolução das glândulas parótidas e submandibulares de filhotes de ratas prenhes injetadas com diferentes doses de Parotin, verificou antecipação no desenvolvimento e diferenciação das parótidas e submandibulares; aumento da volumetria relativa do parênquima glandular; aumento do índice mitótico; aumento dos pesos corporal, glandular absoluto e glandular relativo da submandibular; hipertrofia e hiperplasia tanto da porção acinosa quanto da porção epitelial do parênquima da parótida e submandibular e aumento da atividade protéica na submandibular.

Ao estudarem o processo de reparo de feridas cutâneas de ratos hipotireoideos e parotidectomizados Moraes e Matheus (1980a) constataram que no hipotireoidismo experimental verifica-se retardo da cicatrização e que a parotidectomia promove aceleração na gênese e maturação do



tecido de granulação.

O transplante dental homólogo, em ratos parotidectomizados, foi objeto de estudo morfológico realizado por Menezes, Matheus e Melhado (1980) os quais verificaram que o tecido cicatricial que se forma ao redor do germe dental transplantado tem sua gênese e maturação retardada e que o germe transplantado atinge maior grau de desenvolvimento do que aquele observado nos controles correspondentes. Ainda Moraes e Matheus (1980b) constataram histologicamente, que a parotidectomia realizada previamente à indução do hipotireoidismo experimental, corrige parcialmente o retardo da gênese e maturação do tecido de granulação de feridas cutâneas, em ratos, que se mostra semelhante ao observado nos animais controles. Ao estudarem o efeito do Parotin sobre o processo de reparo em feridas de extração dental, em ratos, Carvalho, Matheus e Matheus (1988) confirmaram antecipação na cronologia do processo de reparo alveolar assim como modificações morfológicas das trabéculas ósseas que se mostraram escleróticas. Existe ainda a comprovação de que na hipofunção das glândulas salivares ocorre retardo na cronologia do processo de reparo alveolar em feridas de extração dental (DAYAN; BODNER; HOROWITZ, 1992).

Com relação às interferências metabólicas, além de já ter sido demonstrado que as glândulas salivares participam, especificamente, do metabolismo de carboidratos (ZIMMERMAN, 1932; BIRNKRANT, 1941; GODLOWSKI & CALANDRA, 1960; GODLOWSKI, 1962) e proteínas (YAMAGUCHI, 1954) sabe-se que elas também podem interferir no metabolismo geral do organismo. É sabido ainda que o crescimento e a integridade da dentina dependem do hormônio produzido na parótida (ZHANG et al., 2005).

Está comprovado ainda, que a sialoadenectomia, em ratos, ocasiona diminuição do crescimento e do peso corporal (HALDI & WINN, 1963;

NARASHIMHAN & GANHA, 1968; LIMA, 1978), o que para Pinheiro e Arruda (1978) pode caracterizar uma alteração endócrina e/ou metabólica, visto que nestes animais não são observadas alterações na ingestão, digestão e absorção da dieta administrada. Por outro lado, Plaza, Menendez-Patterson e Marin (1979) ao estudarem o efeito da extirpação das glândulas submandibulares de ratos sobre o metabolismo do sistema nervoso central, adrenais, tireóides e testículos, verificaram aumento da atividade metabólica nesses locais.

Deve-se ter ainda em conta que muito embora as submandibulares apenas auxiliem discretamente as parótidas na produção de parotin (TAKIZAWA, 1954; OGATA, 1955; ITO, 1960) sua função biológica ativa sobre o organismo fica caracterizada pela presença de estruturas especializadas, ou seja, dos ductos granulados, a partir dos quais tem sido isoladas diversas substâncias ativas, denominadas fatores. Dentre tais fatores citam-se: fator de crescimento nervoso (COHEN, 1960; HUMPEL; LINDQVIST e OLSON, 1993), fator de crescimento epidermal (COHEN, 1962; KAGAMI et al., 2000; YOUNG et al., 2004), fator de crescimento das células cardíacas (BAST & MILLS, 1963), fator de crescimento das células do tubo neural (ADLER & NARBAITZ, 1965), fator de crescimento das células mesenquimais (ATTARDI; SCHLESINGER e SCHLESINGER, 1967), fator depressor do sistema linfático (TAKEDA et al., 1967), fator letal das submandibulares relacionado ao sexo e influenciado por andrógenos (HOSHINO & LIN, 1968; 1969), fator de crescimento dos linfócitos tímicos (NAUGHTON et al., 1969), fator hemorrágico (LIN & HOSHINO, 1969), fator de crescimento das células epiteliais (JONES & SMITH, 1970), proteína supressora da mitose (BARKA, 1973), fator anticomplemento (WALLACE; PARTLOW e ELLIS, 1976), fator hiperglicemiante (LAWRENCE et al. 1977) assim como um polipeptídeo com atividade tóxica renal (PINHEIRO & ARRUDA, 1978; ARRUDA VEIGA, 1979).

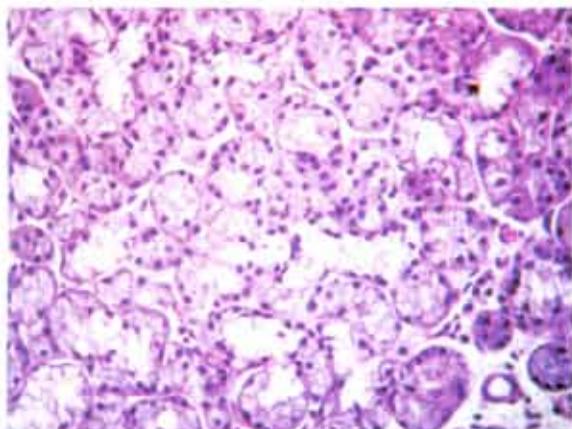


Fig. 3. Glândula Submandibular humana. Responsável pela síntese de NGF e EGF. H.E. 400X.

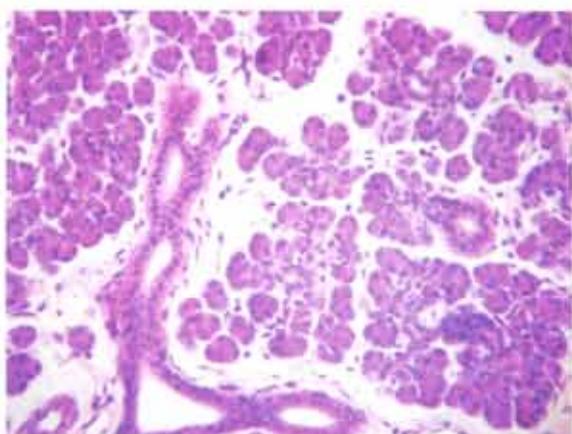


Fig. 4. Glândula Parótida cão. Observar ácinos e ductos. H.E. 100X.

A descoberta do fator de crescimento nervoso (NGF) e do fator de crescimento epidérmico (EGF) nas glândulas salivares abriu novas perspectivas de pesquisas básicas. Atualmente sabe-se que a estrutura química do fator de crescimento nervoso está constituída por uma cadeia de 118 aminoácidos e que está presente nos mamíferos, nos pássaros, nos répteis, nos anfíbios e nos peixes. A moderna tecnologia genética possibilitou a caracterização do NGF, no homem, inclusive mapeando os tecidos que o sintetizam. Estes achados associados ao NGF recombinante descoberto pela engenharia genética, abrem grande possibilidade para sua aplicação futura na clínica médica. Hodiernamente pesquisas de alto nível, associadas com aplicação prática, têm permitido a utili-

zação do NGF humano obtido através da biotecnologia, em programas de saúde mental, especialmente na tentativa de elucidar a patogênese de algumas malformações, erros de desenvolvimento, distrofias musculares, atraso no processo de cicatrização e aparecimento de alguns tipos de tumores. É importante ressaltar que o NGF parece exercer papel fundamental na prevenção de enfermidades do sistema nervoso central, dentre os quais se destaca a demência senil.

Nos mamíferos é o hormônio do crescimento (STH) liberado pela hipófise que regula o crescimento, após o nascimento. No entanto, o hormônio produzido pela hipófise (STH) não tem nenhuma atuação nas células em desenvolvimento na vida intra-uterina sendo que o crescimento, antes do nascimento, independe do STH. Assim, os mecanismos que regulam o crescimento pré-natal permaneceram desconhecidos por muito tempo. Contudo, Cohen (1962) ao pesquisar os efeitos do fator de crescimento nervoso (NGF) observou que injeções de extrato de glândulas salivares promovem a aceleração do crescimento e desenvolvimento de ratos recém-nascidos, concluindo pela existência de um outro fator nas glândulas salivares, além do NGF. Este novo fator recebeu a denominação de EGF tendo sido isolado, purificado e seqüenciado bioquimicamente. Teve ainda isolados e caracterizados seus receptores de membrana que também foram identificados em humanos. O EGF e o EGF recombinante tem sido largamente empregados em pesquisa básica e clínica, especialmente quando há necessidade de corrigir defeitos de cicatrização e estimular o crescimento e diferenciação de derivados ectodérmicos. Tais achados possibilitaram demonstrar o efeito estimulante de EGF sobre a proliferação e crescimento do câncer gástrico em camundongos, crescimento este que pode ser inibido pela sialadenectomia (OKUDA et al, 1994). Permitiram ainda relacionar o declínio da capacidade de procriação, com a diminuição da síntese de EGF em camundongos, assim como associar o fenômeno de apoptose com o fator de cresci-



mento epidermal, cuja redução leva a diminuição deste fenômeno na mucosa gástrica (MA et al., 1999).

Neste ano (2005) comemoram-se trinta e cinco anos da descoberta do fator de crescimento nervoso (NGF) por Rita Levi-Montalcini e do fator de crescimento epidermal (EGF) por Stanley Cohen, os quais foram indicados e receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 1986, pelo seu trabalho em glândulas salivares. Antes deste evento, milhares de trabalhos científicos haviam sido publicados e depois deste evento, centenas de milhares de pesquisas sobre glândulas salivares têm sido registrados na literatura mundial. Outras tantas estão em desenvolvimento, com tecnologia cada vez mais avançada.

Assim, a não ser por total desinformação, a ninguém mais que milite na área da saúde é dado o direito de desconhecer a importância das glândulas salivares nos diversos campos da ciência. Nenhum profissional da área de saúde pode continuar pensando que as glândulas salivares têm tão somente a exclusiva função biológica de produzir saliva para promover a lubrificação e limpeza da cavidade bucal, sem incorrer em grave erro de informação e interpretação.

Estado atual da questão

De conformidade com a literatura, em 1919 ocorreu uma enfermidade endêmica, caracterizada por alterações ósseas e articulares, ou seja, uma artrose deformante endêmica acompanhada de atrofia afunção das glândulas salivares principais. Tal fato ocorreu inicialmente em um distrito no norte da Coreia. Mais tarde, em 1930, essa mesma enfermidade manifestou-se de forma endêmica, também em um distrito oriental da China e, pelas suas características foi denominada como sendo a Síndrome de Kashin-Beck (KBD).

Na década subsequente (1940), uma equipe de

cientistas japoneses pertencentes à Universidade de Tóquio, chefiada pelo professor Ogata que havia formulado a "teoria endócrina das glândulas salivares" (OGATA et al., 1934), utilizando a mesma água usada pelas populações ribeirinhas, onde graçava a enfermidade (KBD), conseguiu reproduzir referida síndrome em ratos de laboratório. A análise detalhada dos resultados obtidos permitiu-lhes concluir que a KBD resultava da deficiência de Parotin.

Detectada a etiologia da Síndrome de Kashin-Beck, Takizawa e Ogata (1950), recomendaram e instituíram como terapia para esta síndrome, a administração de Parotin. Os resultados foram totalmente favoráveis, tendo sido esta a primeira menção, na literatura, da utilização do hormônio salivar no tratamento de uma enfermidade (YAMAMURO, 2001).

Dados recentes da literatura demonstram, de maneira inequívoca, que as glândulas salivares vêm sendo vistas sob novo enfoque no qual fica evidente seu importante papel na fisiologia, histofisiologia, homeostasia, fisiopatologia e até na neurofisiologia animal e humana. Para restringir o assunto serão abordadas algumas facetas desta problemática relacionadas ao campo da fisiopatologia onde trabalhos diversos, mostram a relação das glândulas salivares com múltiplas situações, quer envolvendo aspectos etiopatogênicos, quer envolvendo aspectos terapêuticos curativos e até preventivos de algumas enfermidades.

Neste sentido chama sobremaneira a atenção que, talvez pelo fato de ser a imunodeficiência adquirida (AIDS) o flagelo universal do milênio, muitos pesquisadores têm direcionado seus estudos visando estabelecer a real importância do papel imunológico das glândulas salivares de modo geral, e no que se refere à AIDS, de modo particular.

Assim, O'Sullivan, Skandera e Montgomery (1993) e Nagler e Nagler (1999) apontam a exis-



tência de uma relação entre linfócitos e glândulas salivares admitindo, portanto, um comportamento imunológico destas glândulas.

Ao utilizar em suas pesquisas uma subunidade (PS) do Parotin, que é uma glicoproteína especial, Ishizaka, Kimitu e Tsujii (1994), conseguiram induzir a produção de anticorpos, cuja ação foi comprovada em linfócitos de camundongos e de humanos.

É também fato comprovado, a existência da associação da xerostomia e da hipofunção das glândulas salivares com a infecção pelo HIV tanto no homem quanto na mulher. Sabe-se, inclusive, que a prevalência da xerostomia e da hipofunção das glândulas salivares é mais elevada em pacientes soropositivos do sexo feminino, sendo que a depressão imunológica plasmática medida pela contagem de células CD4, confirma estes dados (NAVAZESH et al., 2000).

O papel imunológico das glândulas salivares é confirmado por Shugars et al. (1999) ao confirmar que a imunodeficiência adquirida, quando produzida pelo vírus tipo I (HIV I) raramente é transmitida por secreção salivar devido à presença de um inibidor viral contido na saliva. Estas características de proteção foram confirmadas, segundo os mencionados autores, em cultura de células intensamente infectadas pelo HIV. Pesquisa de Vargas (2003) confirma o envolvimento das glândulas parótidas em pacientes portadores de AIDS, especialmente nas fases mais avançadas da doença.

Ao estudarem o fluxo salivar da parótida de pessoas portadoras e não portadoras do vírus HIV, LIN et al. (2004), constataram a existência de um inibidor de protease de leucócito secretório (SLPI) encontrada na saliva de portadores da imunodeficiência adquirida, cuja função é a elevada atividade anti-HIV.

Ainda no campo da imunologia, estudo realizado

por Shirai et al (2000) sugere que a imunidade gástrica a *Helicobacter pylori*, assim como a indução e a manutenção da imunidade do estômago, dependem das glândulas salivares.

Segundo Mathison, Befus e Davison (1997), as submandibulares sintetizam peptídeos e proteínas que exercem ação moduladora sobre a inflamação, favorecendo a reparação cicatricial e, ao que tudo indica, participam da homeostasia através da produção de um fator regulador cardiovascular; exercendo ainda ação protetora no caso do choque anafilático.

No campo da oncologia também existem pesquisas mostrando aspectos relacionados com as glândulas salivares, especialmente enfocando os fatores de crescimento nervoso (NGF) e crescimento epidermal (EGF). Este último exercendo importante papel no fenômeno de apoptose e, portanto na destruição ou não de possíveis clones neoplásicos. Neste aspecto, Okuda et al (1994) relatam o efeito estimulante do EGF no crescimento do câncer gástrico humano transplantado para camundongos e o efeito inibidor desse crescimento neoplásico, quando se realiza a sialadenectomia. Ainda segundo Miksicek et al. (2002) a presença elevada de uma sialoglicoproteína específica no sangue pode, potencialmente, ser utilizada como parâmetro para o diagnóstico de metástases do câncer de pele.

No que se refere às doenças sistêmicas como a hepatite C, Arrieta et al. (2001), através das técnicas da hibridização "in vitro" e da imunohistoquímica, analisaram biópsias de pacientes portadores de hepatite C, tendo constatado que o vírus da hepatite não só está presente nas glândulas salivares como sua replicação ocorre no seu parênquima glandular.

Também é conhecido o envolvimento das glândulas salivares em pacientes com bulimia nervosa que de acordo com Metzger et al (1999) e Robertson e Millar (1999) sofrem hipertrofia das



glândulas salivares, acompanhada do aumento da amilase salivar.

Finalmente, a título de informação é importante ressaltar que muito embora o hormônio da parótida esteja sendo usado em vários países, como coadjuvante do tratamento de enfermidades diversas, é no Japão que acontece sua maior utilização. No Brasil, o Parotin teve seu uso bastante restrito, direcionado a pesquisas básicas desenvolvidas, principalmente, na década de 80, visando fornecer a contraprova de trabalhos onde a extirpação das glândulas salivares trouxe profundos reflexos sobre fenômenos biológicos diversos.

Referências

- ADLER, R.; NARBAITZ, R. Action of rat submandibullary extract on neural tube growth in organ culture. **J. Embryol. Exp. Morph.**, 14:281-6, 1965.
- AFONSKY, D. Effects of desalivation in reproduction. **J. dent. Res.**, 37:956, 1958.
- ARCIERI, R.M. *Distribuição do glicogênio nos ameloblastos, odontoblastos e epitélio bucal de ratos nascidos de mães salivariadenoprivas. Estudo histoquímico.* Araçatuba: FOAç/UNESP, 1973. 89p. Originalmente apresentado como tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista.
- ARCIERI, R.M.; MATHEUS, G.; MATHEUS, M.T.G. Influência da parotidectomia e da administração de Parotin sobre o número de filhotes procriados em ratos. **Omnia**, 7, 2005.
- ARRIETA, J.J.; RODRIGUEZ-IÑIGO, E.; ORTIZ-MOVILLA, N.; BARTOLOMÉ, J.; PARDO, M.; MANZARBEITIA, F.; OLIVA, H.; MACÍAS, B.M.; CARREÑO, V. In situ detection of hepatitis C vírus RNA in salivary gland. **Am. J. Pathol.**, 158:259-64, 2001.
- ARRUDA VEIGA, M.C.F. *Purificação e caracterização de um peptídeo de glândulas submandibulares de camundongos machos com atividade tóxica renal.* Campinas: UNICAMP, 1979. 85p. Originalmente apresentado como tese de Mestrado, Instituto de Biologia/UNICAMP. Instituto de Biologia da Universidade de Campinas.
- ATTARDI, D.C.; SCHLESINGER, M.J.; SCHLESINGER, S. Submaxillary gland of mouse: Properties of a purified protein affecting muscle tissue in vitro. **Science**, 156: 1253-55, 1967.
- BAKER, B.L.; ABRAMS, G.D. Growth hormone (somatotropin) and the glands of the digestive system. In: SMITH Jr, R.W.; GAEBLER, H.O.; LONG, C.N.H. **The hypophyseal growth hormone, nature and secretions.** New York, McGraw Hill, 1954, p.107-22.
- BARKA, T. Partial purification of a mitotic suppressor from the salivary gland. **Exp. Molec. Pathol.**, 18:225-33, 1973.
- BAST, E.M.; MILLIS, K.S. Mouse submaxillary gland extract as a growth stimulator and orientor of chick cardiac cells in vitro. **Growth**, 72: 295-301, 1963.
- BIRNKRANT, W.B. The influence of the parotid gland on blood sugar. **J. Lab. clin. Med.**, 26:1009-11, 1941.
- BIRNKRANT, W.B.; SHAPIRO, R. The influence of a parotid extract on the blood sugar and structure of the pancreas of the rat. **J. Lab. clin. Med.**, 27:510-18, 1942.
- BIXLER, D.; MUHLER, J.C.; SHAFER, W.G. Effect of desalivation on adrenals, uterus and testes in the rat. **J. dent. Res.**, 34:909-14, 1955.
- BIXLER, D.; WEBSTER, R.C.; MUHLER, J.C.



- The histochemistry of the adrenal cortex following removal of the major salivary glands. **J. dent. Res.**, 35:547-54, 1956.
- BIXLER, D.; MUHLER, J.C.; SHAFER, W.G. The effects of salivariadenectomy on the reproductive organs of the female rats. **J. dent. Res.**, 36:559-65, 1957.
- BJORLING, D.E.; BECKMAN, M.; CLAYTON, M.K.; WANG, Z.Y. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. **Neuroscience**, 110:155-67, 2002.
- BURGER, A.S.V. Apud DECHAUME, M. Endocrinologie des glandes salivaires. **Revue Stomat.**, 59:339-49, 1958.
- BURGEN, A.S.V.; SEEMAN, P. The secretion of iodine in saliva. **Can. Biochem. Physiol.**, 35:481-9, 1957.
- COHEN, S. Purification of a nerve growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurocytotoxic antiserum. **Proc. nat. Acad. Sci.**, 46:306-11, 1960.
- COHEN, S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in newborn animal. **J. biol. chem.**, 237:1555-62, 1962.
- COLOMBO, C.E.D.; FERREIRA, S.C.X.; JUNQUEIRA, J. C.; BALDUCCI, I.; CARVALHO, Y.R. Influência da ovariectomia na atrofia e na regeneração da glândula parótida : estudo histológico em ratas. **Cienc. Odontol Bras**, 6:70-8, 2003.
- DAVIDSON, D.; LEIBEL, B.S.; BERRIS, B. A sympatomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. **Ann. Intern. Med.**, 70:31-8, 1969.
- DAYAN, D.; BODNER, L.; HOROWITZ, I. Effect of salivary gland hypofunction on the healing of extraction wounds: a histomorphometric study in rats. **J. Oral Maxillofac. Surg.** 40:354-8, 1992.
- DEMETRIOU, N.; THEODOSSIOU, A.; BAZOPOULOU-KARKANIDOU, E.; SOTIRIOU, B. Some histological observations on the pancreas, liver spleen of salivariadenectomized albino rats. **Odontoiatricka**, 70:261-2, 1970.
- DOBREFF, M. Compensatory hypertrophy of the parotid gland in presence of hypofunction of pancreatic islands. **Dt. Méd. Wschr.** 62:67-70, 1936.
- FARRONI, B. Funzione endócrina delle ghiandole salivare ed eliminazione degli zuccheri. **Riv. Crit. Clin. Méd.**, 12:577-93, 1911.
- FAWCETT, D.M.; KIRKWOOD, S. Role of the salivary glands in extrathyroidal iodine metabolism. **Science**, 120:547-8, 1954.
- FERRETI, G. Su due casi di ipertrofia delle parotidi in diabetici. **G. Clin. Méd.**, 17: 1149, 1936.
- GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. **Tratado de Histologia em Cores**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.319, 1999.
- GINN, J.T.; VOLKER, J.F. Rustings in desalivated albino rats. **Endocrinology**, 31: 282-3, 1941.
- GODLOWSKI, Z.Z. Endocrine function of submaxillary glands. **Archs. Otolar**, 75: 346-363, 1962.
- GODLOWSKI, Z.Z. The role of submaxillary glands in homeostasis of insulin. **Diabetes**, 17:325-6, 1968.
- GODLOWSKI, Z.Z.; CALANDRA, J.C. Salivary glands as endocrine organs. **J. appl.**



- Physiol., 15:100-5, 1960.
- GODREE, 1881. Apud PAGET, S. The relation of the parotid to the generative organs. *Lancet*, 1:86, 1886.
- GORBMAN, A. Gen. Com. Endocr., 18: 266, 1958. Apud MASON, D.K.; HARDEN, R. McG; ALEXANDER, W.D. The salivary and thyroid glands. A comparative study in man. *Brit. Dent. J.*, 122:484-9, 1967.
- GRAD, B; LEBLOND, C.P. The necessity of testis and thyroid hormone for the maintenance of the serous tubules of the submandibular gland in the male rat. *Endocrinology*, 45:250-66, 1949.
- GUIMARÃES, A.; TEIXEIRA, D.; VIZIOLI, M.R.; VIEIRA, S. Efeitos da parotidectomia sobre o nível glicêmico e o teor de glicogênio hepático. *Rev. bras. Pesq. Méd. Biol*, 12:53-61, 1979.
- HALDI, J; WYNN, N. Effects of sialoadenectomy on weight gain and body composition of albino rats. *J. dent. Res.* 42:11-15, 1963.
- HALMOS, T; SAMOGYI, B. Investigations on the correlation between human saliva and carbohydrate metabolism. *Nagy Belor. Arch*, 15:220-5, 1962.
- HAMMETT, F.S.: Studies of the thyroid apparatus. XV. The growth of the heart, lungs, liver, kidneys, spleen, submaxillary glands and eyeballs in male and female albino rats thyro-parathyroidectomized and parathyroidectomized when 100 days of age. *Am. J. Anat*, 32:75-94, 1923.
- HARKIN, A. Connection between the parotid glands and the generative organs. *Lancet*, 1:374, 1886.
- HIGASHIJO, T. Soc. Path. Jap. Tr., 30:252, 1940. Apud GINN, J.T.; VOLKER, J.F. Rustings in desalivated albino rats. *Endocrinology*, 31:282-3, 1941.
- HIKI, Y.; BAN, T.; AKAZAKI, K.; TAKIZAWA, N.; MIYAZAKI, Y. Experimental studies on the salivary gland. *Trans. Jap. Path. Soc.* 20: 130-3, 1930.
- HOCKERS, T; LAMY, M. Oral dryness in geriatric patients. *Rev. Belg. Med. Dent.*, 54:41-50, 1999.
- HOSHINO, K.; DECKER, R.F.; MOLNAR, F.; KIM, Y.T. Hypoglycemic effects of salivary duct ligation upon diabetes mellitus, in mice. *Arch. Oral Biol.*, 21:105-11, 1976.
- HOSHINO, K; LIN, C.D. 1968 Transplantability of salivary glands of mice and its lethal effects on the host. *Anat. Rec.*, 46:329-34, 1968
- HOSHINO, K.; LIN, C.D. Lethal factor released from submandibular grafts in mice. *Can. J. Physiol. Pharmac.*, 46:329-34, 1969.
- HUMPEL, C.; LINDQVIST, E.; OLSON, L. Detection of nerve growth factor mRNA in rodents salivary glands with digoxigenin- and ³³P-labeled oligonucleotides: effects of castration and sympathectomy. *J Histochem Cytochem*, 41:703-8, 1993.
- ISHII, Z. Changes in the dental and peridental tissues in albino rats injected with parotid and submaxillary saliva of dog. *Trans. Jap. Path. Soc.*, 33:303-5, 1943.
- ISHIZAKA, S.; KIMITO, M.; TSUJII, T. Parotin subunit as a potent polyclonal B cell activator binds to newly found glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins on human B cells surfaces. *Cell Immunol.*, 154:430-9, 1994.



- ISTRATE, 1955. Apud NOVA CRUZ, J.L. Influência as sialoadenectomia sobre os testes de sensibilidade à insulina e de tolerância à glicose em cães. **Rev. Fac. Odont. Pelotas**, 5:43-70, 1964.
- ITO, Y. Parotin: a salivary gland hormone. **Ann.N.Y.Acad. Sci**, 85:228-310, 1960.
- ITO, Y; MIZUTANI, A. Studies on the salivary glands hormones. **J Pharm Soc Japan**. 72: 239-44, 1952.
- JONES, R.O.; ASHWOOD-SMITH, M.J. Some preliminary observations on the biochemical and biological properties of an epithelial growth factor. **Exp. Cell Res.**, 59: 161-3, 1970.
- KAGAMI, H.; HIRAMATSU, Y.; HISHIDA, S.; OKAZAKI, Y.; HORIE, K.; ODA, Y.; UEDA, M. Salivary growth factors in health and disease. **Adv. Dent. Res.**, 14:99-102, 2000.
- LACASSAGNE, A; CHAMORRO, A. Réaction a la testosterone de la glande sous-maxillaire, atrophiée consecutivement a l'hypophysectomie chez la souris. **C.R.Scanc. Soc. Biol. Fil**, 134:223-4, 1940.
- LAWRENCE, A.M. ; TAN, S. ; HOJVAT, S. ; KIRSTEIN, L. Salivary gland hyperglycemic factor : an extrapancreatic source of glucagon-like material. **Science**, 195:70-2, 1977.
- LEIMOLA-VIRTANEN, R.; SALO, T.; TOIKKANEN, S.; PULKKINEN, J.; SYRJÄNEN, S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. **Maturitas**, 36:131-7, 2000.
- LEONORA, J.; TIECHE, J.M.; CELESTIN, J. Physiological factors affecting secretion of parotid hormone. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 252:E477-E484, 1987.
- LEONORA, J.; TIECHE, J.M.; STEINMAN, R.R. Further evidence for a hypothalamus-parotid gland endocrine axis in the rat. **Arch Oral Biol**, 38:911-6, 1993.
- LEVI-MONTALCINI, R. The nerve growth factor; thirty-five years later. **Physiology or Medicine** – Nobel lecture, 349-369, 1986.
- LIMA, J.E.O. *Influência da remoção das glândulas salivares maiores sobre o ganho de peso corporal e o desenvolvimento ósseo do rato*. Bauru: FOB/USP, 1978. 96p. Originalmente apresentado como tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.
- LIN, A.L.; JOHNSON, D.A.; STEPHAN, K.T ; YEH, C.K. salivary secretory leukocyte protease inhibitor increases in HIV infection. **J Oral Pathol Med**, 33:410-6, 2004.
- LIN, C.D.; HOSHINO, K. Hemorrhagic phenomena caused in the host mice by submandibular gland isographs from males. **Proc. Can. Fed. Biol. Soc.**, 12:8-21, 1969.
- LIN, C.C.; SUN, S.S. KAO, A.; LEE, C.C. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomia. **J. Diabetes Complications**, 16:176-9; 2002.
- LOURIDES, O; THEODOSSIOU, A.; BAZOPOULOU, E; DEMETRIOU, N. Total sialoadenectomy effect on the uterus and ovaries of the albino rat. **Odontiatrike**, 5: 258-60, 1970.
- LUCAS, D.R.; PEAKMAN, E.M.; SMITH, C. The effect of insulin steroid and other hormones on the survival of the rat salivary gland in organ culture. **Exp. Cell. Res.** 60: 262-8, 1970.
- MA, L; WANG, W.P.; CHOW, J.Y.; YUEN, S.T; CHO, C.H. Cigarette smoke increases apoptosis in the gastric mucosa: role of epidermal growth factor. **Digestion**, 60:461-8, 1999.



- MATHEUS, G. *Processo de reparo de fratura óssea em ratos parotidectomizados. Estudo morfológico e histoquímico*. Originalmente apresentado como tese de Doutorado, FOAç/UNESP, 1973. 103p. Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista.
- MATHEUS, G. *Estudo morfológico e morfométrico das glândulas parótida e submandibular de animais nascidos de ratas injetadas com Parotin*. Originalmente apresentado como tese de Livre-Docência, FOAç/UNESP, 1982. 164p. Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista.
- MATHEUS, G.; MARTINELLI, C.; MELHADO, R.M. Estudio morfológico e histoquímico de la membrana pelúcida del óvulo de ratas parotidectomizadas. **Rev. Cub. Med.**, 15:25-46, 1976.
- MATHISON, R.D.; BEFUS, A.D.; DAVISON, J.S. A novel submandibular gland peptide protects against endotoxic and anaphylactic shock. **Am. J. Physiol.**, 273:1017-23, 1997.
- MELHADO, R.M. *Estudo histoquímico das glândulas salivares (parótidas, submandibulares e sublinguais) de ratos tratados com dexametasona 21-fosfato*. Originalmente apresentado como tese de Doutorado, FOAç/UNESP, 1972. 72p. Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista.
- MELVIN, J.E.; Chloride channels and salivary gland function. **Crit. Rev. Oral. Biol. Med.**, 10: 199-209, 1999.
- MENEZES, Ernaldo de Freitas. *Tecido de granulação cicatricial em ratas salivariadenoprivas submetidas a transplante homólogo de pele*. Originalmente apresentado como tese de Doutorado, FOAç/UNESP, 1973. 46p. Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista.
- MENEZES, E.F.; MATHEUS, G.; MELHADO, R.M. Transplantes dentais homólogos em ratos salivariadenoprivos. Estudo histológico. **Ars. Cvr. Odont.**, 7:225-9, 1980.
- METZGER, E.D.; LEVINE, J.M.; McARDLE, C.R.; WOLFE, B.E.; JIMERSON, D.C. Salivary gland enlargement and elevated serum amylase in bulimia nervosa. **Biol Psychiatry**, 45:1520-2, 1999.
- MORAES, N.P.; MATHEUS, G. Estudo histológico do tecido de granulação de feridas cutâneas de ratos hipotireoideos e parotidectomizados (I). **Rev. bras. pesq. méd. Biol.**, 13:173-82, 1980a.
- MIKSICEK, R.J.; MYAL, Y.; WATSON, P.H.; WALKER, C.; MURPHY, L.C.; LEYGUE, E. Identification of a novel breast-and salivary gland-specific, mucin-like gene strongly expressed in normal and tumor human mammary epithelium. **Cancer Res.**, 62:2736-40, 2002.
- MORAES, N.P.; MATHEUS, G. Estudo histológico do tecido de granulação de feridas cutâneas de ratos hipotireoideos e parotidectomizados hipotiroideos (II). **Rev. ciênc. Bioméd.**, 1:63-71, 1980b.
- MYANT, N.D. Iodine metabolism of salivary glands. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 85:208-14, 1960.
- NAGLER, R.M.; NAGLER, A. Major salivary gland involvement in graft-versus-host disease: considerations related to pathogenesis, the role of cytokines and therapy. **Cytokines Cell Mol Ther.**, 5: 2327-32, 1999.
- NARASHIMHAN, M.J.; GANHA, V.G. The regulatory influence of the submandibular salivary gland on growth. **Ann. Endocr.**, 29: 513-22, 1968.



- NAUGHTON, M.A.; KOCK, J.; HOFFMAN, H.; BENDER, V.; HAGOPIAN, H.; HAMILTON, E. Isolation and activity of a thymocyte transforming factor from the mouse submaxillary gland. **Exp. Cell. Res.**, 57:95-103, 1969.
- NAVAZESH, M.; MULLIGAN, R.; KOMAROFF, E.; REDFORD, M.; GREENSPAN, D.; PHELAN, J. The prevalence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a cohort of HIV-positive and at-risk women. **J Dent Res**, 79:1502-7, 2000.
- OGATA, T. Ueber die innere Sekretion der mundspescheldrüsen. Trans. 9th Congress Far. Eastern. **Ass. Trop. Med.**, 2: 709-713. 1934. Apud OGATA T. The internal secretion of salivary gland. **Endocr. Jap**, 2:247-61, 1955.
- OGATA, A; ITO, Y.; NOZAKI, Y.; OKABE, T; ISHIT, Z. Chemical and pathological studies on the isolation of salivary hormone. **Igaku-to-Seibutsugaku**, 5:253-7, 1944.
- OGATA, T. The internal secretion of salivary gland. **Endocr. Jnp**, 2:247-61, 1955.
- OKUDA, T; ONDA, M.; TOKUNAGA, A.; SUGISAKI, Y. Stimulatory effect of EGF and inhibitory effect of sialoadenectomy on growth of an EGF receptor-hyperproducing human gastric cancer xenograft in nude mice. **Surg. Today**, 24:725-33, 1994.
- O'SULLIVAN, NL; SKANDERA, C.A.; MONTGOMERY, P.C. The specificity of adhesive interactions between rat lymphocytes and salivary gland epithelia. **Cell Immunol.**, 169:142-51, 1996.
- OZONO, S.; ONOZUKA, M.; SATO, K.; ITO, W. Immunohistochemical localization of stradiol, progesterone receptor in human salivary glands and salivary adenoid cystic carcinomas. **Cell Struct. Funct**, 17:169-75, 1992.
- PAGET, S. The relation of the parotid to the generative organs. **Lancet**, 1:86, 1886.
- PARMON, C.I.; BABES, A.E.; PETREA, I. Endocrinologie des glandes salivaires. Bibliothèque Médicale Editoria Academei Republiciis popule Romine, 1957. Apud ARRANZ, I.L. Correlación endócrina glândulas salivales-testiculos. **Ann. Es. Odont. Estomatol**, 34:215-26, 1975.
- PINHEIRO, C. E.; ARRUDA, M.C. Purificação e caracterização de um peptídeo em glândulas submandibulares de camundongos com atividade tóxica renal. In: VII REUNIÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE BIOQUÍMICA, 1978, Caxambu, **Anais da VII Reunião as Sociedade Brasileira de Bioquímica**. Caxambu: p.D1, 1978.
- PLAZA, A.V.; MENENDEZ-PATTERSON, A.; MARIN, B. Effects of the extirpation of submandibular salivary glands on the oxidative activity of nervous and glandular structures in the male rat. **Arch. Oral. Biol.**, 24:245-7, 1979.
- RAYNAUD, J. Action locale de la testosterone injectée dans la glande sous-maxillaire de la souris. **C. R. Acad. Sci.**, 230:2045-7, 1950.
- RAYNAUD, J. Controle hormonal de la glande sous maxillaire de la souris. **Bull. Biol. Fr. Belg.**, 94:399-523, 1960.
- ROCHA, E. M.; LIMA, M.H.; CARVALHO, C.R.; SAAD, M.J.; VELLOSO, L.A. Characterization of the insulin-signaling pathway in lacrimal and salivary glands of rats. **Curr. Eye Res**, 21:833-42, 2000.
- ROBERTSON, C.; MILLAR, H. Hyperamylasemia in bulimia nervosa and hyperemesis gravidarum. **Int J Eat Disord**, 26:223-7, 1999.
- RULLI, Mauro Ayrton. *Contribuição ao estudo*



morfológico e histoquímico do tecido de granulação cicatricial em ratos após a extirpação das glândulas parótidas e submandibulares. FOAç/UNESP, 1969. 65p. Originalmente apresentado como tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia Campus de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista.

SEELIG S. Ueber beziehungen zwischen parotis, pancreas, blutzucker und diabetes mellitus. **Klin. Wschr.**, 7:1228-32, 1928.

SHAFER, W.G; MUHLER, J.C. The effects of desiccated thyroid, propylthiouracil, testosterone and fluorine on the submaxillary glands of the rat. **J. dent. Res.**, 6:922-9, 1956.

SHAFER, W.G; MUHLER, J.C. Endocrine influence upon salivary glands. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, 85:215-7, 1960.

SHIRAI, Y; WAKATSUKI, Y; KUSUMOTO, T; NAKATA, M; YOSHIDA, M.; USUI, T; IIZUKA, T.; KITA, T. Induction and maintenance of immune effector cells in the gastric tissue of mice orally immunized to *Helicobacter pylori* requires salivary glands. **Gastroenterology**, 118:749-59, 2000.

SHUGARS, D.C.; ALEXANDER, A.L.; FU, K.; FREEL, S.A.. Endogenous salivary inhibitors of human immunodeficiency virus. **Arch Oral Biol**, 44:445-53, 1999.

SUDDICK, P.R. Effect of salivariadenectomy and administration of salivary gland homonegates upon the reproductive organs of the female rats. **J. dent. Res.**, 30: 554-71, 1960.

TAKEDA, T; IAMASAKI, Y; YAMABE, H; SUZUKI, W; HAEBARA, H; IRINI, T; GROLMAN, A. Atrophy of the lymphoid tissues of mice induced by extracts of the submaxillary gland. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 126:212-7, 1967.

TAKIZAWA, N. A pathological research on the

internal secretion of salivary glands. **Acta path. Jap.**, 4:129-66, 1954.

TIECHE, J.M.; LEONORA, J.; STEINMAN, R.R. 1980. Apud ZHANG, Q; SZALAY, A.A.; TIECHE, J-M.; KYEYUNE-NYOMBI, E.; SANDS, J.F.; OBERG, K.C.; LEONORA, J. Cloning and functional study of porcine parotid hormone, a novel proline3-rich protein. **J. Biol. Chem.**, 280:22233-44., 2005.

TIECHE, J.-M.; LEONORA, J. Biological and chemical for the existence of a porcine hypothalamic parotid hormone-releasing factor. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 159:899-906, 1989.

TIECHE, J-M.; LEONORA, J; STEINMAN, R. R. 1980. Isolation and partial characterization of a porcine parotid hormone that stimulates dentinal fluid transport. **Endocrinol** 106:1994-2005

TÜZÜN, E; HATEMI, A.C.; MEMISOGLU, K. Possible role of gangliosides in salivary gland complication of diabetes. **Med. Hypotheses**, 54:910-2, 2000.

UNNA, K.J. Nutrition, 20: 565, 1940. Apud GINN, J.T; VOLKER, J.F. Rustings in desalivated albino rats. **Endocrinology**, 31:282-3, 1941.

URBAN, T.J.; SUDDICK, R.P. A change in gonadotropic cells of the pituitary gland of the rat alter salivariadenectomy. **J. dent. Res.**, 43:769-70, 1964.

UTIMURA, S. 1927. Apud. GLASMAN, F. Atividade endócrina de las glândulas salivares. **Semana Méd.**, 10:1287-90, 1964.

VARGAS, P.A.; MAUAD, T; BOHM, G.M. ET AL. Parotid gland involvement in advanced AIDS. **Oral Dis.**, 9:55-61, 2003.

WALLACE, L.J.; PARTLOW, L.M.; ELLIS, M.



Alfa adrenergic regulation of the secretion of an anticomplementary factor in mouse saliva. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, 152:99-102, 1976.

WASE, A.W.; FENG, Y.S.L. Effect of sialoadenectomy on thyroid activity. **Nature**, 177:624-5, 1956.

WEN, X.; LIN, H.H.; ANN, D.K. Salivary cellular signaling and gene regulation. **Adv. Dent. Res.**, 14:76-80, 2000.

YAMAGUSHI, T. On the relation of the endocrine functions and the protein metabolism. **Clin. Endocr.**, 2:1022-6, 1954.

YAMAMOTO, R. ; IISHI, H.; TATSUTA, M.; TSUJI, M.; TERADA, N. Inhibitory effects of sialoadenectomy on hepatocellular tumorigenesis in male mice induced by 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. **Virchows Arch.**, 425:79-82, 1994.

YAMAMURO, T. Kashin-Beck disease: a historical overview. **Int Orthop.**, 25:134-7, 2001.
YARAT, A.; TUNALI, T.; PISRICILER, R.; AKYUZ, S.; IPBUKER, A.; EMECLI, N. Salivary thromboplastic activity in diabetes and healthy controls. **Clin. Oral Investig**, 8: 36-9, 2004.

YOUNG, W.G.; RAMIREZ-YÁÑEZ, G.O.; DALEY, T.J.; SMID, J.R.; COSHIGANO, K.T.; KOPCHICK, J.J.; WATERS, M.J. Growth hormone and epidermal growth factor in salivary glands of giant and dwarf transgenic mice. **Histochem. Soc.**, 52:1191-97, 2004.

YUASA, H. Experimental studies on the absorptive function of the striated tubules of the salivary gland. **Trans. Jap. Path. Soc.**, 30:244-56, 1940.

ZHANG, Q; SZALAY, A.A.; TIECHE, J-M.; KYEYUNE-NYOMBI, E.; SANDS, J.F.; OBERG, K.C.; LEONORA, J. Cloning and functional study of porcine parotid hormone, a novel proline3-rich protein. **J. Biol. Chem.**, 280:22233-44., 2005.

ZIMMERMAN, L.M. Effect of ligation on the parotid ducts on the carbohydrate tolerance of normal dogs. **Arc. Inter. Med**, 49:409-20, 1932.